

＜講演抄録＞硬組織代謝のサーカディアンリズムと薬効の日内変動(第18回東北大学歯学会講演抄録)(特別講演)

著者	篠田 壽
雑誌名	東北大学歯学雑誌
巻	10
号	1
ページ	49-49
発行年	1991-06-29
URL	http://hdl.handle.net/10097/31375

第18回東北大学歯学会講演抄録

日時：平成2年12月8日(土) 午後1時

場所：東北大学歯学部B棟1階講義室

—— 特 別 講 演 ——

篠 田 壽

“硬組織代謝のサーカディアンリズムと 薬効の日内変動”

動物やヒトの象牙質には日周期性に形成される規則的な成長線やそれに関連した条紋構造が普遍的に観察できる。又、成長期にある動物の層板骨の形成にも一日を基調とする周期的なリズムがみられる。これらの事実、硬組織を形成する Odontoblast や Osteoblast の機能に日周期性のリズムがあることを明瞭に示すものである。一方、動物やヒトの血清カルシウムや燐値、骨から血中へのカルシウムの動員(骨吸収)、血中から硬組織へのカルシウムの沈着、パラサイロイドホルモンやカルシトニンの血中レベル等硬組織の代謝に関連した多くの指標にも顕著な日周期性リズムが認められる。これらの日周期性リズムは持続的な光環境(恒暗, 恒明), 恒温・恒湿といった動物にとって全く時間の手掛りがないと考えられる外部環境のもとでも自由継続(free running)する性質を持つことから、所謂“サーカディアンリズム”として定義することができる。またこれらのサーカディアンリズムの位相は、摂食のタイミングによって大きな修飾を受け、ある場合には摂食のタイミングに依存した新たなリズムを形成する。一方、硬組織の形成や吸収といった生理過程がサーカディアンリズムを基調としながら周期的に変動しているという事実を薬理学的に解釈するならば、同じ量の薬物やホルモンを与えたとしてもそれらを動物に投与する時刻によって得られる反応の大きさや反応様式が異なってくる事が当然予測される。薬効評価、薬物の効果的な使用法、副作用の減弱、実験計画法といった観点から考えると、こうした時間薬理学的な観点は極めて重要であるにもかかわらず従来ごくわずかの研究がなされているにすぎない。筆者は、骨の吸収過程を

特異的に抑制することで知られている Cl_2 MBP (Dichloromethane bisphosphonate) やエルカトニンの効果が、一日のどの時刻に投与するかによって量的に大きく異なるばかりでなく、ある場合には位相のシフトを生ずるといった質的な反応の違いとなつてあらわれる場合があることを見いだしている。また、HEBP (1-hydroxyethane-1, 1-bisphosphonate) の様な骨形成の阻害薬の効果にも大きな日内変動がある事が見いだされ、これらの違いは、背後にある骨形成や骨吸収のサーカディアンリズムのどの位相において薬物を投与したかという点と密接な関連があることを明らかにしている。このように骨代謝関連薬物の薬理作用が時間の函数として発現するという事実にはこれまで充分な考慮がなされておらず、硬組織代謝のサーカディアンリズムの発現機構自体の解明と併せ、今後さらに基礎的な検討を加える必要がある。